



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Escuela Académico Profesional de Medicina Humana

Fenotipos clínicos de EPOC en pacientes del Hospital

Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, 2016

TESIS

Para optar el Título Profesional de Médico Cirujano

AUTOR

Yazmín Andrea ABANTO ARDILES

ASESOR

Andrés Hildebrando MORÁN TELLO

Lima, Perú

2016



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Abanto Y. Fenotipos clínicos de EPOC en pacientes del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, 2016 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Escuela Académico Profesional de Medicina Humana; 2016.



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)
FACULTAD DE MEDICINA



ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

50.
**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANA**

Siendo las 09:30 horas del día veintiseis de abril del año dos mil dieciséis, en la Sala de Sesiones de la Escuela Académico Profesional de Medicina de la Facultad de Medicina, en cumplimiento de lo señalado en el inciso "c" del Art. 66 del Estatuto de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (**R.R. 78337-84**), se reunió el Jurado integrado por los Doctores: Efraín Ciro Félix Hinojosa (Presidente), David Díaz Leyva (Miembro) y Martha Marcela Matos Tocasca (Miembro).

Se realizó la exposición de la tesis titulada "**FENOTIPOS CLÍNICOS DE EPOC EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN, CALLAO, 2016**", presentado por doña **Yazmín Andrea Abanto Ardiles**, para optar el Título Profesional de Médico Cirujana, habiendo obtenido el calificativo de..... QUINCE..... (15).

Dr. Efraín Ciro Félix Hinojosa
Presidente

Dr. David Díaz Leyva
Miembro

Dr. Martha Marcela Matos Tocasca
Miembro



Agradezco la realización de mi Tesis a los docentes del Servicio de Neumología del Hospital Daniel Alcides Carrión quienes demuestran a diario su pasión por la docencia, el servicio, el cuidado del paciente y su constante actualización en favor de la Neumología.

DEDICATORIA

A mis padres quienes me enseñan que uno debe plantearse metas más allá de cualquier límite impuesto.

ÍNDICE

1. RESUMEN	6
2. INTRODUCCIÓN	8
2.1 Descripción de la realidad problemática	9
2.2 Justificación	10
2.3 Marco teórico	11
2.3.1 Antecedentes	11
2.3.2 Bases teóricas	15
2.4 Formulación de la pregunta de investigación	28
2.5. Hipótesis	29
2.6 Objetivos	29
2.7 Objetivo general	29
2.8 Objetivo específico	29
3. MARCO METODOLÓGICO	30
3.1 Diseño de estudio	30
3.2 Población de estudio	30
3.3 Muestra de estudio	31
3.4 Criterios de inclusión	31
3.5 Criterios de exclusión	31
3.6 Recolección de datos	31
3.7 Variables e indicadores	32
3.7.1 Identificación y medición de las variables	32
3.7.2 Operacionalización de variables	33
3.8 Instrumento de evaluación	35
3.9 Análisis de datos	35
3.10 Aspectos éticos	35
4. Resultados	36
5. Discusión	41
6. Conclusiones y recomendaciones	44
7. Referencias bibliográficas	45
8. Anexos	50

LISTA DE TABLAS, CUADROS Y GRÁFICOS

Tabla 1: Estudios que han identificado fenotipos en la EPOC	14
TABLA 2: Criterios mayores y menores para establecer el diagnóstico de fenotipo mixto EPOC-asma en la EPOC	19
Tabla 3: Factores de riesgo asociados a agudizaciones repetidas	22
Figura 1: Distribución de pacientes en los cuatro tipos de fenotipos clínicos.	29
Figura 2: Fenotipo agudizador, divididos según la cantidad de agudizaciones registradas en el último año.	29
Figura 3: Fenotipo mixto EPOC-asma, distribuidos según la cantidad de criterios cumplidos.	30
Tabla 4: Clasificación de fenotipos de EPOC según género	31
Figura 4: Clasificación de fenotipos de EPOC según género	31
Tabla 5: Clasificación de fenotipos de EPOC de acuerdo a edad.	32
Figura 5: Clasificación de fenotipos de acuerdo a edad	32

RESUMEN

FENOTIPOS CLÍNICOS DE EPOC EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN, CALLAO, 2016

Introducción: La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad heterogénea, compleja y multicomponente, caracterizada por la presencia de limitación del flujo aéreo pobremente reversible, cuya clínica, presentación funcional y radiológica varía de un paciente a otro, a pesar de existir un grado similar de obstrucción. En la actualidad se usa el concepto de los fenotipos clínicos en la EPOC para su diferenciación, lo que se relaciona con consecuencias clínicas relevantes, tales como síntomas, exacerbaciones, respuesta al tratamiento, progresión de la enfermedad o muerte. **Objetivos:** Determinar los fenotipos clínicos de EPOC en los pacientes que acudieron a consulta externa del Servicio de Neumología del Hospital Daniel Alcides Carrión durante el mes de enero del 2016. **Diseño:** Estudio descriptivo transversal. **Lugar:** Consultorio externo del Servicio de Neumología, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión. **Participantes:** 58 pacientes diagnosticados con EPOC, con una muestra de 51 pacientes. **Intervenciones:** Toda la información fue obtenida de historias clínicas. Para la clasificación en fenotipos se usó las guías GesEPOC. **Principales medidas de resultados:** Fenotipos clínicos en la EPOC. **Resultados:** De 51 pacientes se registraron 10 en el fenotipo agudizador (20%), 13 pacientes (25.5%) en el fenotipo mixto EPOC-asma, 12 pacientes (24%) en el fenotipo enfisema-hiperinsuflado y 16 pacientes (31%) en el fenotipo bronquitis crónica. **Conclusiones:** En los pacientes se observaron cuatro tipos de fenotipos, siendo el de mayor frecuencia el de bronquitis crónica, Se evidenció un aumento de la población masculina en el fenotipo agudizador y de la población femenina en el fenotipo bronquitis crónica.

Palabras clave: EPOC, fenotipo, HNDAC.

CLINICAL PHENOTYPES OF COPD IN PATIENTS AT HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN, CALLAO, 2016

Abstract

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a complex multicomponent heterogeneous disease characterized by the presence of poorly reversible limitation of airflow, whose clinical, functional and radiological presentation varies greatly from one patient to another. Nowadays we use the concept of clinical phenotypes in COPD to differentiate individuals with this disease, it is related to relevant issues, such as symptoms, exacerbations, response to treatment, disease progression or death. **Objectives:** Objectives: To determine the dominant clinical phenotype in patients with COPD of Daniel Alcides Carrión Hospital during the month of January 2016. **Design:** A cross-sectional descriptive study. **Setting:** The pulmonology medical office of Daniel Alcides Carrion Hospital. **Participants:** 58 patients diagnosed with COPD, with a sample of 51 patients. **Interventions:** All information was obtained from medical records. To classify phenotypes were used GesEPOC guidelines. **Main outcome measures:** clinical phenotypes in COPD. **Results:** Of 51 patients, 10 are distributed in the exacerbator phenotype (20%), 13 patients (25.5%) in mixed phenotype COPD-asthma, in the phenotype emphysema-hyperinflation a total of 12 patients were enrolled (24%) and chronic bronchitis phenotype in 16 patients (31%) with main symptom cough associated with expectoration. **Conclusions:** Four types of phenotype were observed in patients registered; being the dominant type chronic bronchitis phenotype. There was an increase in the male population in the exacerbator phenotype and female population in chronic bronchitis phenotype

Keywords: COPD, phenotype, HNDAC

2. INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad emergente, progresiva y compleja. El diagnóstico, evaluación y manejo de los pacientes con EPOC constituye un dilema importante, al ser considerada esta enfermedad como una limitación crónica del flujo aéreo no completamente reversible, siendo su manejo guiado por la severidad de esta limitación y, por otra parte, reconociendo la EPOC como un síndrome complejo con numerosos componentes pulmonares y extra pulmonares¹.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se proyecta como la tercera causa de muerte en el mundo en el año 2020. La prevalencia y el impacto de esta enfermedad sobre la población se espera aumente por el envejecimiento y el alza en las tasas de tabaquismo de la población, tanto en países desarrollados como subdesarrollados². La prevalencia mundial en la población general se estima en alrededor de 1% y en mayores de 40 años en 10%³.

El número de las personas mayores que viven con enfermedades crónicas discapacitantes sigue aumentando, especialmente en países con medios y bajos ingresos. Es necesario establecer políticas para prevenir, reducir, mitigar y manejar la discapacidad a través del control de las enfermedades crónicas, el establecimiento de programas de rehabilitación y en el acceso universal a la salud⁴.

Los pacientes con EPOC presentan un mayor número de consultas ambulatorias, un mayor índice de hospitalizaciones por exacerbación (sala de hospitalización, Unidad de Cuidados Intensivos) y mayores requerimientos de gasto en equipos, exámenes auxiliares y medicamentos. Igualmente el manejo de las comorbilidades y la posibilidad de complicaciones, repercuten en un impacto económico muy importante, el mismo que aumenta según la severidad de la enfermedad y la presencia de exacerbaciones⁵.

Un análisis económico en 7 países de América y Europa demostró que los costos sociales de la EPOC son 4 hasta 17 veces mayor en pacientes con EPOC grave que en pacientes con EPOC leve. Por lo que se debe dar una alta prioridad debe darse a las intervenciones destinadas a retrasar la progresión de la enfermedad, evitar el desarrollo de exacerbaciones y reducir el riesgo de comorbilidades⁶.

2.1 DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA

Actualmente la investigación en enfermedad pulmonar obstructiva crónica afronta numerosos retos, entre estos se destaca la necesidad de profundizar en aspectos básicos de la enfermedad, como el papel de la inflamación local y sistémica y en los mecanismos que condicionan la obstrucción de la vía aérea, pulmonares y extrapulmonares, muchos de los cuales no tienen ninguna relación con el valor del volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada (FEV1). Es por esta razón que se recomienda clasificar a los pacientes en función de los fenotipos que presenta, la denominación fenotipo de la EPOC se reservará a las distintas formas clínicas con repercusión terapéutica identificadas en los pacientes con EPOC⁴.

Avanzar en el conocimiento de esta heterogeneidad e, idealmente, identificar subgrupos de pacientes que asocien historias naturales diferentes y/o precisen tratamientos diferentes es fundamental para optimizar su manejo clínico y, eventualmente, disminuir el impacto de la enfermedad y mejorar su pronóstico⁷.

2.2. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica, según datos de la OMS, ocupó en el 2012 la tercera posición en la casuística de mortalidad mundial, superando los 300 millones de personas afectas en todo el mundo, además la EPOC es la única de las grandes patologías cuya mortalidad sigue en aumento mientras disminuyen las tasas de mortalidad en el resto de enfermedades de similar riesgo, como son las dolencias cardiovasculares, las vasculares periféricas y hasta el cáncer, las de EPOC siguen en alza. Este aumento sostenido de la mortalidad ha traído como consecuencia un incremento sustancial de la investigación en los últimos años, mejorando el conocimiento respecto a las características clínicas, fisiopatológicas y, sobre todo, el disponer de nuevas herramientas terapéuticas para los pacientes portadores de EPOC⁶. La mortalidad global, a los 4–7 años, en los pacientes diagnosticados de EPOC con una edad media de 65–70 años, oscila entre el 30–48%⁷

El humo del cigarrillo es el factor de riesgo más frecuente para la EPOC y su eliminación es un paso importante en la prevención y control de la misma. Sin embargo, otros factores de riesgo deben tenerse en cuenta, incluida la exposición laboral a polvos y productos químicos y la contaminación del aire por la biomasa. Existe una fuerte asociación entre la exposición al humo de leña o carbón y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el apoyo a su existencia no es sólo en los países en vías de desarrollo, como es nuestro caso, sino también en países europeos. En una comunidad rural de la sierra central del Perú se encontró, en adultos mayores expuestos al humo de leña (tiempo promedio de 34 años), una prevalencia de EPOC de 12%, a predominio de mujeres⁸.

El fenotipo permite clasificar a los enfermos en subgrupos con valor pronóstico, a la vez que, determina la terapia más adecuada para el paciente que permite lograr mejores resultados, desde una perspectiva clínica.

Este nuevo enfoque supone un cambio muy significativo en el tratamiento de la EPOC existente hasta la actualidad, ya que supone pasar de un acercamiento centrado en la gravedad de la obstrucción a un enfoque personalizado centrado en las características clínicas, si bien es cierto no existe consenso en el número y definición de los diversos fenotipos; sin embargo, es necesario que exista un punto intermedio entre la simplificación excesiva del término EPOC y la complejidad de considerar a cada paciente de modo individual⁸.

2.3 MARCO TEÓRICO

2.3.1 Antecedentes

Dentro de lo que hoy denominamos EPOC se pueden definir diversos fenotipos con repercusión clínica, pronóstica y terapéutica, estos distintos fenotipos o sub-tipos de EPOC se han analizado por largos años. En 1955, Dornhorst⁸ describe los dos fenotipos clásicos de esta enfermedad: el Abotagado Azul, cuyas características son cianosis, obnubilación, hematocrito superior al 60%, edemas e insuficiencia cardíaca derecha; y el Soplador Rosado, caracterizado por presentar enfisema, pérdida de peso, disnea progresiva y un hematocrito menor de 55%. El Simposio CIBA en 1959 describió que en EPOC había una superposición entre la bronquitis crónica, el enfisema y los sub-tipos de asma que se asocian a limitación crónica del flujo aéreo⁹

En el año 1961 aparece la “hipótesis holandesa”⁹, que afirmaba que en los fumadores la hiperreactividad de la vía aérea era el factor clave de la obstrucción bronquial. En 1965 emerge la “hipótesis británica”, según la cual la tos y la expectoración era el factor clave de la obstrucción crónica¹⁰. Fletcher y Peto, en un artículo publicado en 1977¹¹, siguen a 792 hombres trabajadores de correos y logran describir la historia natural de la EPOC, donde detectan que fumadores son susceptibles de desarrollar esta enfermedad.

El año 2002, Anthonisen publica un seguimiento por 11 años de 5.887 mil sujetos participantes del *Lung Health Study*, demostrando en los fumadores una significativa disminución del VEF1, respecto de los que dejaron de fumar¹². En el año 2009 Kohansal¹³ usando datos de la cohorte *Framingham Offspring*¹⁴, confirma que el fumar continuamente deteriora el VEF1 y obstruye la vía aérea sólo en un porcentaje de fumadores.

La definición descrita por la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), indica que la EPOC es “una enfermedad prevenible y tratable, con afectación sistémica extra pulmonar que puede contribuir a la gravedad en algunos pacientes y que el componente pulmonar se caracteriza por una limitación al flujo de aire, el cual no es completamente reversible y la limitación al flujo de aire es por lo general progresiva y se asocia con una respuesta inflamatoria pulmonar anómala a partículas o gases nocivos”¹⁵.

Sin embargo, comienzan a aparecer estudios, como el de Marsh¹⁶ que describe una clasificación proporcional de los distintos fenotipos clínicos de la EPOC, basados en criterios objetivos encontrando en su serie que el asma bronquial, con un componente parcialmente reversible, era el fenotipo EPOC dominante que estaba presente en la mitad de los pacientes. Llamamos fenotipos clínicos en EPOC a una característica o conjunto de características de la enfermedad que es/son capaces de diferencia individuos con EPOC y que tienen relación con consecuencias clínicas relevantes, como síntomas, exacerbaciones, respuesta al tratamiento, progresión de la enfermedad o muerte¹⁷. Por lo tanto, cualquier fenotipo clínico en EPOC debe tener valor predictivo y debe ser validado de manera prospectiva para cada una de las consecuencias clínicas con las que se ha relacionado y, por lo tanto, ser capaz de clasificar a los pacientes en distintos grupos, cada uno con sus respectivos pronósticos y eventuales terapias específicas¹⁸.

Por lo anterior, aparecen más elementos que sugieren, y obligan, a buscar características fenotípicas que nos permitan identificar a grupos de pacientes para, según esas características, poder utilizar terapias más específicas. Esta mirada al pasado, sin duda, nos puede proyectar el manejo futuro de la EPOC.

El estudio Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE)¹⁹ un estudio de 3 años, longitudinal y observacional, donde se buscó: caracterizar la heterogeneidad de la EPOC en su conjunto; de las principales características clínicas, funcionales y radiológicas de la enfermedad; investigar el nivel de heterogeneidad dentro de cada etapa de la gravedad de la enfermedad, utilizando la clasificación propuesta por la iniciativa Global para la Enfermedad pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD), que se basa en el grado de limitación al flujo aéreo, o el índice BODE (sigla de sus componentes en inglés: Body mass index, bronchial Obstruction, Dyspnea, Exercise capacity) un sistema de clasificación multidimensional que ha demostrado ser mejor que el VEF1 en la predicción del riesgo de muerte por cualquier causa y por causas respiratorias en pacientes con EPOC²⁰. Debido a que la prevalencia de la EPOC en las mujeres está aumentando²¹, también se analizaron las posibles diferencias de género en las variables clínicas, funcionales y radiológicas estudiadas, concluyendo que las manifestaciones clínicas de la EPOC son altamente variables y que el grado de obstrucción bronquial, medido por el VEF1, no logra expresar la complejidad de la enfermedad. Además algunas manifestaciones extrapulmonares asociadas a EPOC, tal como la pérdida de peso y la disfunción de la musculatura esquelética, influyen el curso de la enfermedad, independiente del VEF1²². El tratamiento de estas condiciones contribuye a mejorar el pronóstico y el bienestar de estos pacientes, sin mejora concomitante de la función pulmonar²³.

La Guía Española de la EPOC (GesEPOC) es una iniciativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) que, conjuntamente con las sociedades científicas implicadas en la atención a

pacientes con EPOC y el Foro Español de Pacientes, ha elaborado una nueva guía de práctica clínica²⁴.

La guía GesEPOC propone 4 fenotipos que determinan un tratamiento diferenciado: 1: no agudizador, con enfisema o bronquitis crónica; 2: mixto EPOC-asma; 3: agudizador con enfisema, y 4: agudizador con bronquitis crónica. Esta clasificación es la que se usó para clasificar a los pacientes del presente estudio.

En la tabla 1 se muestran algunos estudios que han identificado diversos fenotipos clínicos en la EPOC. Estos estudios parten de poblaciones heterogéneas, utilizan metodologías diversas para analizar variables

Tabla 1
Estudios que han identificado fenotipos en la EPOC

Autor y año	Población	Método
Casanova, 2005 ⁹⁹	689 pacientes con EPOC seguidos una media de 34 meses	Análisis de supervivencia según la hiperinsuflación
Wardlaw, 2005 ¹⁴⁶	49 pacientes: 27 con asma y 22 con EPOC	Análisis de clusters
Kitagushi, 2006 ²⁶ y Fujimoto, 2006 ¹⁰⁷	172 pacientes con EPOC estable	TC torácica, marcadores de inflamación y celularidad periférica y en esputo
Makita, 2007 ¹⁴⁷	274 EPOC en fase estable	TC torácica, calidad de vida y espirometría
Marsh, 2008 ¹⁴⁸	469 individuos > 50 años	Cuestionarios, TC torácico y espirometría
Pistolesi, 2008 ¹⁴⁹	322 pacientes con EPOC (grupo de desarrollo) y 93 (grupo de validación)	Escala multidimensional y análisis de clusters
Snoeck-Stroband, 2008 ¹⁵⁰	114 pacientes con EPOC	Biopsias bronquiales y esputo inducido
Weatherall, 2009 ¹⁵¹	Muestra poblacional aleatoria de 175 individuos entre 25 y 75 años	Cuestionarios, TC torácica, espirometría, FeNO, analítica sanguínea. Análisis de clusters
García-Río, 2009 ¹¹⁶	110 pacientes con EPOC	Análisis de la actividad física relacionada con la hiperinsuflación dinámica
Roy, 2009 ¹⁵²	127 pacientes con EPOC	Espirometría, FeNO, PCR y TNF α en plasma, análisis del esputo. Estudio multivariado de regresión lineal
Gibson y Simpson, 2009 ¹¹	NA	Revisión de la bibliografía
Burgel, 2010 ¹⁵³	322 pacientes con EPOC	Síntomas clínicos más espirometría, calidad de vida y ansiedad-depresión. Usan análisis del componente principal y de clusters
Cho, 2010 ¹⁵⁴	308 pacientes con enfisema grave	Análisis factorial y de clusters con 31 variables
Hurst, 2010 ³⁵	2.138 pacientes con EPOC	Estudio de frecuencia y asociación de las agudizaciones
Jo, 2010 ¹⁵⁵	191 pacientes >60 años con obstrucción o síntomas respiratorios	Cuestionarios, espirometría, calidad de vida y TC torácica. Análisis factorial y de clusters
García-Aymerich, 2011 ⁹	342 EPOC tras su primer ingreso hospitalario	Síntomas, espirometría, calidad de vida, capacidad de ejercicio, estado nutricional, biomarcadores y TC torácica

diferentes, pero todos ellos alcanzan conclusiones similares: es posible distinguir diferentes patrones de expresión clínica de la EPOC, los llamados fenotipos.

Con respecto a nuestra problemática nacional, en el años 2005 se realizó un estudio descriptivo e individual para conocer la prevalencia de EPOC en adultos mayores expuestos al humo de leña en una zona rural de la sierra central del país concluyendo una prevalencia del 12%, y un mayor número de pacientes correspondiente al sexo femenino, lo cual se asociaba a la actividad de cocinar con leña²⁵.

2.3.2. Bases teóricas

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica se define por la presencia de limitación del flujo aéreo pobremente reversible²⁶; sin embargo, la EPOC es una enfermedad heterogénea compleja, multicomponente, cuya clínica, presentación funcional y radiológica varía mucho de un paciente a otro, a pesar de existir un grado similar de obstrucción al flujo aéreo. Desafortunadamente, la prevalencia, la distribución y las interrelaciones de las principales manifestaciones clínicas, las manifestaciones funcionales y radiológicas de la enfermedad son insuficientes²⁰. Es por esta marcada heterogeneidad que dentro de lo que hoy denominamos EPOC haya grupos (fenotipos) de pacientes con características clínicas y/o biológicas comunes que pueden tener pronósticos diferentes y/o precisar abordajes terapéuticos diferentes.

En los últimos años ha tomado cada vez más relieve la denominación de fenotipo para referirse a formas clínicas de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica²⁶. Esto ha sido motivado por el auge de los estudios que pretenden identificar determinantes genéticos de desarrollo de la enfermedad en sus diferentes manifestaciones²⁷.

FACTORES DE SUSCEPTIBILIDAD PARA LA EPOC LA INTERACCIÓN GENOTIPO-AMBIENTE

La EPOC es una enfermedad compleja que está influenciada por factores genéticos, factores ambientales, y las interacciones genotipo-ambiente. Una interacción genotipo-ambiente se puede definir como una contribución aditiva de factores genéticos y ambientales para la expresión de un fenotipo.

El consumo de cigarrillos es claramente el principal determinante del medio ambiente de la EPOC; la capacidad de cuantificar la exposición al humo del cigarrillo con una precisión razonable mediante un cuestionario proporciona oportunidades únicas para el estudio de las interacciones genotipo-ambiente. Además una serie de otros factores ambientales también puede ser importante en el desarrollo de la EPOC. Un trabajo reciente se ha centrado en las infecciones por adenovirus latentes, las infecciones respiratorias de la infancia, la contaminación del aire, y las exposiciones ocupacionales se han sugerido como determinantes ambientales.

Estudios de las mediciones de función pulmonar realizados en la población general y en los gemelos han sugerido que los factores genéticos influyen en la variación de la función pulmonar. Aunque estos estudios generales no se refieren a si los factores genéticos influyen en el desarrollo de la obstrucción crónica del flujo aéreo.

Sin embargo, los estudios en familiares de pacientes con EPOC han apoyado el papel de los factores genéticos en la enfermedad. Varios estudios realizados en los años 1970 y 1980 reportaron mayores tasas de obstrucción del flujo aéreo en familiares de primer grado de pacientes con EPOC que en los controles. Estudios adicionales han demostrado agregación familiar para la bronquitis crónica.

HETEROGENEIDAD DE LA EPOC

La EPOC es una enfermedad multicomponente y compleja y el VEF1 no captura ni comunica su heterogeneidad, tal como lo comenta un editorial de New England Journal of Medicine. Esto fue demostrado en el estudio ECLIPSE¹⁹, estudio de 3 años, longitudinal y observacional, concluyendo que las manifestaciones clínicas de la EPOC son altamente variables y que el grado de obstrucción bronquial, medido a través del VEF1, no logra expresar la complejidad de la enfermedad. Aún más, algunas manifestaciones extrapulmonares asociadas a EPOC, tal como la pérdida de peso y la disfunción de la musculatura esquelética, influyen el curso de la enfermedad, independiente del VEF1 y el tratamiento de estas condiciones, por ejemplo a través de rehabilitación, contribuye a mejorar el pronóstico y el bienestar de estos pacientes, sin mejora concomitante de la función pulmonar.

Además el estudio ECLIPSE demostró que en cada estadio de gravedad GOLD hay una alta variabilidad de los síntomas, de la tolerancia al ejercicio y de la frecuencia de las exacerbaciones, de tal forma que en cada estadio hay pacientes con mucha o poca afectación clínica, por lo que es posible que lo que hoy denominamos EPOC, sea en la realidad muchas “pequeñas EPOC”, cada una con diferente historia natural y respuesta terapéutica²⁰

FENOTIPOS: DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS

● En sentido amplio, fenotipo hace referencia a cualquier característica observable de un organismo. Los fenotipos resultan de la interacción entre la carga genética del individuo, el genoma, y los factores ambientales²⁸. Actualmente es definido el fenotipo clínico en la EPOC como “una característica o conjunto de características de la enfermedad que es/son capaces de diferenciar individuos con EPOC y que tienen relación con consecuencias clínicas relevantes, tales como síntomas, exacerbaciones, respuesta al tratamiento, progresión

de la enfermedad o muerte”¹⁸. De acuerdo con esta definición, cualquier fenotipo clínico que se proponga debe tener un valor predictivo, debe ser validado prospectivamente para cada consecuencia a la que se refiera, y debe ser capaz de clasificar a los pacientes en diferentes grupos que proporcionen información pronóstica y permitan determinar la terapia más adecuada²⁹.

FENOTIPOS DE INTERÉS CLÍNICO EN LA EPOC

Fenotipo mixto EPOC-asma

Cuando un paciente presenta características de más de una enfermedad obstructiva de las vías aéreas decimos que tiene un síndrome de solapamiento o mixto (overlap en inglés). En las normativas de la American Thoracic Society (ATS) de 1995 se definían las enfermedades obstructivas y se identificaron 11 síndromes distintos, 6 de los cuales eran síndromes overlap. Un estudio que utilizó datos de una población muy amplia observó que el 19% de pacientes con obstrucción al flujo aéreo tenían más de una enfermedad presente. Los procesos o enfermedades más representativos frecuentes dentro de estos subgrupos eran la obstrucción crónica al flujo aéreo y el asma. Por tanto, no es de extrañar que exista un buen número de pacientes que comparten características que se atribuyen a la EPOC y al asma. Esta población tiene un especial interés, ya que suele quedar al margen de los ensayos clínicos con medicamentos. Los estudios en asma tienden a excluir a los fumadores, los estudios en EPOC suelen excluir a los individuos con historia previa de asma, y algunos incluso a los individuos con una prueba broncodilatadora positiva³⁰.

El fenotipo mixto en la EPOC se define como una obstrucción no completamente reversible al flujo aéreo acompañada de síntomas o signos de una reversibilidad aumentada de la obstrucción³¹. En otras normativas se les conoce como «pacientes con EPOC con componente asmático prominente» o como «asma que complica la EPOC»³².

PATOGÉNESIS Y PREVALENCIA

Dentro del espectro de la obstrucción crónica al flujo aéreo existen individuos asmáticos fumadores, asmáticos que desarrollan obstrucción no completamente reversible al flujo aéreo y no fumadores que desarrollan obstrucción crónica al flujo aéreo. Los fumadores con asma tienen rasgos que asemejan la EPOC, con una menor respuesta a los corticosteroides y una menor frecuencia de inflamación eosinofílica y una mayor probabilidad de neutrofilia en las vías aéreas³³.

Por otra parte, hay estudios epidemiológicos de incidencia de EPOC en los que se demuestra que los jóvenes asmáticos que desarrollan EPOC tienen una enfermedad de características diferentes a aquellos no asmáticos que también desarrollan la EPOC. En el primer caso es más frecuente la rinitis alérgica, la hiperreactividad bronquial inespecífica y la presencia de sibilantes y son mayores las concentraciones plasmáticas de IgE14, lo que indica que se trata de un síndrome mixto entre asma y EPOC. La prevalencia del fenotipo mixto es desconocida, pero existen diferentes estimaciones de su importancia en el contexto de la EPOC. Un estudio inicial de pequeño tamaño estimó que el 25% de los pacientes con EPOC tenía una reversibilidad significativa y presentaba respuesta clínica a los corticosteroides inhalados (CI). Soriano et al ³³ estimaron que aproximadamente el 23% de pacientes con EPOC entre 50 y 59 años podían tener un fenotipo mixto, cifra que aumentaba con la edad hasta el 52% entre los de entre 70 y 79 años.

Otros estudios han cifrado la prevalencia del fenotipo mixto (identificado por eosinofilia en el esputo) en pacientes con EPOC en el 38%, asociada de forma directa con la respuesta terapéutica a los CI. Si utilizamos como referencia la prueba broncodilatadora, el 31,5% de los pacientes identificados con EPOC en el estudio epidemiológico EPI-SCAN tenían una prueba positiva. Basados en estos resultados podemos concluir que, en conjunto, entre el 20 y el 40% de pacientes con EPOC pueden ser portadores de un fenotipo mixto.

Para el diagnóstico de fenotipo mixto, un grupo de expertos ha consensuado unos criterios que se presentan en la tabla 2. Para el diagnóstico se deben cumplir 2 criterios mayores o uno mayor y 2 menores³⁴. Esta clasificación es restrictiva debido a la falta de evidencia concluyente entre la relación de los distintos criterios y la respuesta al tratamiento en la EPOC. Se requieren estudios prospectivos para la validación de estos criterios.

<i>Criterios mayores</i>
Prueba broncodilatadora muy positiva (incremento del FEV ₁ >15% y >400 ml)
Eosinofilia en esputo
Antecedentes personales de asma
<i>Criterios menores</i>
Cifras elevadas de IgE total
Antecedentes personales de atopia
Prueba broncodilatadora positiva en al menos 2 ocasiones (incremento del FEV ₁ >12% y >200 ml)

TABLA 2: Criterios mayores y menores para establecer el diagnóstico de fenotipo mixto EPOC-asma en la EPOC

La justificación clínica del fenotipo mixto radica en su demostrada sensibilidad a la acción antiinflamatoria de los CI. El fundamento que explica la respuesta a los corticoides en pacientes con EPOC con mayor reversibilidad hay que buscarlo en la etiopatogenia de la enfermedad. Papi et

al.³³ demostraron que los pacientes reversibles, incluso los que eran solo parcialmente reversibles (aumento del FEV1 > 200 ml, pero < 12%) tenían una mayor inflamación bronquial eosinófila comparados con los irreversibles, en los que predominaba la inflamación neutrófila.

Los pacientes con fenotipo mixto, que presentan alguna de las siguientes características: eosinofilia en el esputo y/o periférica, antecedentes de asma y/o atopia, agudizaciones frecuentes, prueba broncodilatadora muy positiva o sibilancias como signo guía, son susceptibles de presentar una buena respuesta a los corticoesteroides inhalados (CI), sea cual sea su función pulmonar; además los pacientes con EPOC que no presentan las anteriores características obtendrán un beneficio clínico marginal con el uso de CI añadidos a broncodilatadores de larga duración³⁵.



Fenotipo agudizador

Se estima que los pacientes con EPOC sufren entre 1 y 4 agudizaciones al año; sin embargo, su aparición no sigue una distribución normal³⁶. Algunos pacientes no sufren ninguna agudización, mientras que otros las presentan de forma repetida. En el estudio ECLIPSE, un estudio prospectivo observacional sobre 2.138 pacientes con EPOC moderada-grave seguidos durante 3 años, el 23% de los pacientes no sufrieron ninguna agudización, mientras que el 12% de los casos tuvieron 2 o más agudizaciones al año durante los 3 años del estudio. Los agudizadores mantuvieron una notable estabilidad en el tiempo, hasta tal punto que algo más del 60% de los pacientes con 2 o más agudizaciones en el primer año también presentaron frecuentes agudizaciones en el segundo año de seguimiento, y de ellos, más del 70% seguían teniendo repetidas descompensaciones en el tercer año. Dada esta estabilidad temporal se ha sugerido que estos pacientes podrían presentar una susceptibilidad individual a sufrir frecuentes descompensaciones³⁷. Este hecho, y también la constancia de que estamos ante un grupo de enfermos con elevado riesgo de morbilidad cuyo

tratamiento podría ser diferenciado, constituyen las bases racionales para definir el fenotipo «agudizador».

Se define como fenotipo agudizador a todo paciente con EPOC que presente 2 o más agudizaciones moderadas o graves al año, definidas como aquellas que precisan al menos tratamiento con corticosteroides sistémicos y/o antibióticos³⁴. Estas exacerbaciones han de estar separadas al menos de 4 semanas desde la resolución de la exacerbación previa o 6 semanas desde el inicio de la misma en los casos donde no han recibido tratamiento, para diferenciar el nuevo episodio de un fracaso terapéutico previo³⁵.

La identificación del fenotipo agudizador se basa en la historia clínica y se ha demostrado que el diagnóstico basado en la declaración del paciente sobre su historial de agudizaciones con relevancia clínica es fiable³⁶. El fenotipo agudizador subraya la importancia de preguntar por la historia de agudizaciones en la entrevista clínica e identifica a pacientes que pueden tener indicación de tratamiento antiinflamatorio añadido a los broncodilatadores. Las agudizaciones frecuentes pueden presentarse en cualquiera de los 3 fenotipos restantes: enfisema, bronquitis crónica o mixto EPOC-asma.

SUSCEPTIBILIDAD INDIVIDUAL A SUFRIR FRECUENTES AGUDIZACIONES

La tabla 3 recoge los principales factores de riesgo vinculados a la presencia de agudizaciones repetidas. La gravedad de la limitación al flujo aéreo es sin duda uno de los factores más conocidos. Sin embargo, la relación entre FEV1 y número de agudizaciones no es lineal, y de hecho cerca del 40% de los pacientes graves o muy graves no presentan agudizaciones, mientras que algo más del 20% de los moderados las sufren con frecuencia, lo que sugiere la existencia de otros condicionantes. De todos ellos, el historial de exacerbaciones previas es el factor más frecuente referenciado en la literatura lo que enfatiza la existencia de una cierta susceptibilidad individual que bien puede ser hereditaria o adquirida³⁸.

Tabla 3

Factores de riesgo asociados a agudizaciones repetidas

<i>Edad avanzada</i>
<i>Gravedad de la EPOC</i>
Mayor disnea basal
Bajo FEV ₁
Baja PaO ₂
<i>Historial de exacerbaciones previas</i>
<i>Inflamación</i>
Mayor inflamación en la vía aérea
Mayor inflamación sistémica
<i>Carga bacteriana (fase de estabilidad)</i>
<i>Hipersecreción mucosa bronquial crónica</i>
<i>Comorbilidad/manifestaciones extrapulmonares</i>
Cardiovascular
Ansiedad-depresión
Miopatía
Enfermedad por reflujo

MAYOR RIESGO DE MORBIMORTALIDAD

Tradicionalmente las exacerbaciones de la EPOC se han considerado como descompensaciones clínicas más o menos transitorias, cuya repercusión se limitaba a la duración del propio evento. Sin embargo, hoy sabemos que una proporción importante de pacientes no acaban de recuperarse por completo tras sufrir una agudización, y pueden originar consecuencias tardías, tanto pulmonares como sistémicas. En los casos en que se producen exacerbaciones de repetición (fenotipo agudizador), las consecuencias se pueden acumular. Numerosos trabajos han demostrado la existencia de una estrecha relación entre la frecuencia de exacerbaciones y el deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud, y lo mismo sucede con distintas manifestaciones extrapulmonares, como la depresión, la miopatía, el infarto de miocardio o la enfermedad por reflujo, mucho más frecuentes entre los pacientes «agudizadores».

También se ha documentado un deterioro acelerado de la función pulmonar, que se ha estimado en unos 8 ml/año más entre los pacientes con frecuentes agudizaciones e incluso un empeoramiento persistente del índice BODE³⁹. Finalmente, y quizás como consecuencia de todo lo anterior, se ha demostrado un peor pronóstico, ya que a medida que aumenta la frecuencia de agudizaciones también lo hace el riesgo de muerte, con independencia de la gravedad basal de la enfermedad. Por todo lo anterior, pensamos que los pacientes «agudizadores» constituyen un grupo especial de enfermos con alto riesgo de morbilidad, cuya aproximación terapéutica debería ser distinta e intensa. Estos pacientes también suponen una gran carga asistencial para el sistema sanitario, ya que se ha estimado que son responsables del 60% de las asistencias hospitalarias⁴⁰.



Fenotipo enfisema-hiperinsuflado

En los últimos años muchos estudios han demostrado que variables como la disnea, la capacidad de ejercicio y la hiperinsuflación predicen la mortalidad de forma independiente de la función pulmonar, e incluso son mejores predictores que el propio FEV1, lo cual justifica definir y establecer el fenotipo enfisema-hiperinsuflado en la EPOC como un grupo de enfermos con un mayor riesgo de mortalidad y que presentan ciertas diferencias respecto a las pautas de tratamiento⁴¹.

El enfisema pulmonar se define, en términos anatomopatológicos, como la destrucción permanente de los espacios aéreos más allá del bronquiolo terminal. Conocemos que la pérdida de retracción elástica y el desarrollo de limitación al flujo espiratorio dificultan el vaciamiento alveolar y originan atrapamiento aéreo e hiperinsuflación. Este fenómeno se ha asociado a las limitaciones en la capacidad funcional de los pacientes con EPOC¹ y guarda una relación más estrecha con la disnea y la tolerancia al ejercicio que la obstrucción al flujo aéreo.

Por otra parte, se conoce que la correlación entre la extensión y la gravedad del enfisema macroscópico y el grado de obstrucción por el FEV1 es baja. Sin embargo, la extensión del enfisema medida por TACAR sí explica una gran parte de la variabilidad de la capacidad de difusión del monóxido de carbono. Existen estudios que han demostrado una correlación inversa entre el índice de masa corporal (IMC) y el grado de enfisema, evaluado por TACAR⁴².

El fenotipo enfisema incluye a aquellos pacientes con EPOC con diagnóstico clínico/radiológico/funcional de enfisema que presentan disnea e intolerancia al ejercicio como síntomas predominantes. Los pacientes con fenotipo enfisema presentan una tendencia a un IMC reducido. No debe confundirse el diagnóstico de fenotipo enfisema con la presencia de enfisema, que puede estar presente en cualquiera de los fenotipos, e incluso en fumadores sin criterios de EPOC. El fenotipo enfisema suele tener menos agudizaciones que el fenotipo bronquitis crónica, pero es posible que pacientes con enfisema sean también agudizadores, en especial aquellos con formas más graves de la enfermedad⁴³. El enfisema grave también se asocia a un mal pronóstico al ser predictor de una mayor caída anual del FEV₁⁴⁴.

La presencia de hiperinsuflación, dado su carácter de reversibilidad, puede ser una diana terapéutica para los broncodilatadores. Conocemos que la hiperinsuflación medida por la capacidad inspiratoria ha mostrado ser un parámetro fiable en la valoración de la respuesta a algunos tratamientos y más sensible que el FEV1 en capturar el posible efecto beneficioso de algunas opciones terapéuticas de la EPOC.

Son varios los estudios que han puesto de manifiesto mejoras en la capacidad vital forzada (FVC) tras la administración de un broncodilatador en pacientes con EPOC moderada o grave e hiperinsuflación, con mejoras en la IC y disminución del atrapamiento aéreo, pero sin mejoras significativas en el FEV1⁴⁵.

Los pacientes con un fenotipo enfisema hiperinsuflado podrán beneficiarse en mayor medida de una doble terapia broncodilatadora y, por supuesto, de la rehabilitación respiratoria por sus beneficios sobre la disnea y la tolerancia al ejercicio⁴⁶.

MAYOR RIESGO DE MORBIMORTALIDAD

La importancia clínica de identificar el fenotipo enfisema-hiperinsuflado deriva de que tanto el grado de disnea, de tolerancia al ejercicio y de hiperinsuflación son predictores de mortalidad independientes de la gravedad de la obstrucción. En un estudio prospectivo de 5 años de seguimiento Casanova et al observaron una relación inversa entre el grado de hiperinsuflación y la supervivencia y demostraron que los pacientes con EPOC y un índice IC (capacidad inspiratoria)/TLC (capacidad pulmonar total) inferior a 0,25 tenían una probabilidad 3,15 veces mayor de fallecimiento que aquellos con un índice superior. En este estudio, el análisis multivariante demostró que este índice (IC/TLC) se mantenía como un factor de riesgo independiente de otros parámetros, como el FEV1, la edad, la disnea, la capacidad de ejercicio o la comorbilidad⁴².

También se ha demostrado una relación positiva entre la magnitud del enfisema medido por TACAR y la hiperinsuflación y el índice BODE, si bien no se han observado diferencias en la atenuación pulmonar entre diferentes cuartiles del índice BODE, probablemente debido a la participación de factores extrapulmonares en esta puntuación pronóstica. Sin embargo, la presencia de hiperinsuflación en el TACAR en fumadores con FEV1 normal se asocia a una caída más rápida del FEV1 y, finalmente, se ha demostrado una asociación significativa entre la magnitud del enfisema evaluado por TACAR con una mayor mortalidad en la EPOC, independientemente de la gravedad medida por el FEV1.

De esta manera se pone de manifiesto la evidencia cada vez mayor de la necesidad de realizar un TACAR en la evaluación del paciente con EPOC, para el estudio del enfisema, además de valorar la posible presencia de bronquiectasias⁴⁷.



Fenotipo bronquitis crónica

La bronquitis crónica se definió en el Simposio Ciba el 1958 —ratificado por la OMS en 1961 y por la ATS un año después— como la presencia de tos productiva o expectoración durante más de 3 meses al año y durante más de 2 años consecutivos. El fenotipo bronquitis crónica identifica al paciente con EPOC en el cual la bronquitis crónica es el síndrome predominante. La hipersecreción bronquial en la EPOC se ha asociado a una mayor inflamación en la vía aérea y mayor riesgo de infección respiratoria, lo que puede explicar que los pacientes con bronquitis crónica tengan una mayor frecuencia de agudizaciones que los pacientes sin expectoración crónica⁴⁸.

Un número significativo de pacientes con bronquitis crónica y agudizaciones repetidas pueden tener bronquiectasias⁴⁹ si se someten a una exploración por tomografía computarizada (TC) de tórax de alta resolución (HRCT)⁵⁰

El primer paso en el tratamiento de la EPOC es la broncodilatación. Los broncodilatadores de acción corta (anticolinérgicos —SAMA por su nombre en inglés, short-acting muscarinic antagonist— como el bromuro de ipratropio y 2 agonistas de acción corta —SABA por su nombre en inglés, short-acting agonist— como el salbutamol o la terbutalina) son fármacos eficaces en el control rápido de los síntomas⁵¹. Estos fármacos, añadidos al tratamiento de base, son de elección para el tratamiento de los síntomas a demanda, sea cual sea el nivel de gravedad de la enfermedad.

Cuando el paciente tiene síntomas frecuentes, precisa tratamiento con broncodilatadores de corta duración de forma frecuente o sufre una limitación al ejercicio, requiere tratamiento de base regular. En este caso se debe administrar un broncodilatador de larga duración (BDLD)⁵².

2.4 FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

2.4.1 Problema general:

- ¿Cuáles son los fenotipos clínicos de EPOC en los pacientes que acudieron a consulta externa del Servicio de Neumología del Hospital Daniel Alcides Carrión durante el mes de enero del 2016?

2.4.2 Problema específico:

- ¿Cuál es la proporción del fenotipo de EPOC agudizador en los pacientes que acudieron a consulta externa del Servicio de Neumología del Hospital Daniel Alcides Carrión durante el mes de enero del 2016?
- ¿Cuál es la proporción del fenotipo de EPOC mixto EPOC-asma en los pacientes que acudieron a consulta externa del Servicio de Neumología del Hospital Daniel Alcides Carrión durante el mes de enero del 2016?
- ¿Cuál es la proporción del fenotipo de EPOC enfisematoso-hiperinsuflado en los pacientes que acudieron a consulta externa del Servicio de Neumología del Hospital Daniel Alcides Carrión durante el mes de enero del 2016?

- ¿Cuál es la proporción del fenotipo de EPOC bronquitis crónica en los pacientes que acudieron a consulta externa del Servicio de Neumología del Hospital Daniel Alcides Carrión durante el mes de enero del 2016?
- ¿Cómo se clasifican los fenotipos clínicos de EPOC en los pacientes que acudieron a consulta externa del Servicio de Neumología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión durante el mes de enero del 2016 según edad y género?

2.5 HIPÓTESIS

Debido a que el modelo de estudio elegido es de tipo descriptivo no existe hipótesis a demostrar, según Hernández et al quienes afirman que los estudios descriptivos no formulan hipótesis ya que su naturaleza es recolectar datos⁵³.

2.6. OBJETIVOS

2.6.1. Objetivo General

- Determinar los fenotipos clínicos de EPOC en los pacientes que acudieron a consulta externa del Servicio de Neumología del Hospital Daniel Alcides Carrión durante el mes de enero del 2016.

2.6.2. Objetivos Específicos

- Determinar la proporción del fenotipo de EPOC agudizador en los pacientes que acudieron a consulta externa del Servicio de Neumología del Hospital Daniel Alcides Carrión durante el mes de enero del 2016.

- Determinar la proporción del fenotipo de EPOC mixto EPOC-asma en los pacientes que acudieron a consulta externa del Servicio de Neumología del Hospital Daniel Alcides Carrión durante el mes de enero del 2016.
- Determinar la proporción del fenotipo de EPOC enfisematoso-hiperinsuflado en los pacientes que acudieron a consulta externa del Servicio de Neumología del Hospital Daniel Alcides Carrión durante el mes de enero del 2016.
- Determinar la proporción del fenotipo de EPOC bronquitis crónica en los pacientes que acudieron a consulta externa del Servicio de Neumología del Hospital Daniel Alcides Carrión durante el mes de enero del 2016.
- Clasificar y analizar los fenotipos clínicos de EPOC en los pacientes que acudieron a consulta externa del Servicio de Neumología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión durante el mes de enero del 2016 según edad y género.

3. MARCO METODOLÓGICO

3.1. DISEÑO DE ESTUDIO

El presente estudio de investigación es de tipo transversal descriptivo, tomando como referencia lo enunciado por Hernández et al⁴³.

3.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio está representada por 58 pacientes diagnosticados con EPOC quienes acudieron a consulta externa del servicio de Neumología del Hospital Daniel Alcides Carrión durante el mes de enero del año 2016 en los turnos mañana y tarde.

3.3. MUESTRA DE ESTUDIO

El muestreo fue no probabilístico y por conveniencia con las historias de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Del total de población de obtuvo una muestra de 51 pacientes.

3.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con EPOC
- Atendidos en el consultorio externo Servicio de Neumología del HNDAC.
- Pacientes atendidos durante el mes de enero del 2016
- Quienes en la historia clínica se encuentre detallada las variables a usarse.

3.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Se excluyeron aquellos pacientes quienes aún se encontraban en estudio de la enfermedad y faltaban pruebas (espirometría, TAC) para complementar su estudio, además se excluyeron aquellos pacientes quienes en la historia clínica no se registraron datos exactos de los síntomas/signos.

3.6 RECOLECCIÓN DE DATOS

- Los datos fueron recabados mediante la información detallada en las Historias Clínicas proporcionadas por el personal del Departamento de Archivos Central de Documentos del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión.

3.7 VARIABLES E INDICADORES

- **3.7.1 Identificación y medición de variables**

Fenotipo de EPOC:

Una característica o conjunto de características de la enfermedad que es/son capaces de diferenciar individuos con EPOC y que tienen relación con consecuencias clínicas relevantes, tales como síntomas, exacerbaciones, respuesta al tratamiento, progresión de la enfermedad o muerte. Esta variable se calificó de acuerdo a 9 indicadores descritos en la operacionalización de variables lo que nos permitió que la población sea distribuida en 4 fenotipos.

3.7.2 Operacionalización de variables

VARIABLE	DIMENSIÓN	INDICADOR	VALORES	CRITERIOS DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE/ INDICADOR	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN
Fenotipo de EPOC	Tipo de Fenotipo de EPOC	FEV1	Reversibilidad/ No reversibilidad	No reversibilidad: Respuesta al broncodilatador >al 12% y 200ml	Cuantitativa	Espirometría
		Inmunoglobulina E	Elevada/no elevada	Elevada: mayor de 100 UI/ml	Cuantitativa	Analítica sanguínea
		Eosinofilia en esputo	Elevada/no elevada	Más de un 3% de eosinófilos en esputo	Cuantitativa	Historia clínica
		Antecedente personal de asma	Presencia/ausencia	Dato consignado en la historia clínica	Cualitativa	Historia clínica
		Tomografía axial computarizada Tórax	Sí No	Sí: Enfisematoso No: No enfisematoso	Cualitativa	Historia clínica

		Disnea	SÍ NO	Sí: presencia No: ausencia	Cualitativa	Historia clínica
		Tos productiva o expectoración	Tiempo de enfermedad	Tos productiva o expectoración durante más de 3 meses al año y durante más de 2 años consecutivos.	Cuantitativa	Historia clínica
		Agudizaciones	Número de agudizaciones	2 o más agudizaciones moderadas o graves al año. Agudizaciones han de estar separadas al menos 4 semanas desde la resolución de la exacerbación previa o 6 semanas desde el inicio de la misma en los casos donde no han recibido tratamiento.	Cuantitativa	Historia clínica
		Antecedente personal de atopia	Presencia/ausencia	Dato consignado en la historia clínica	Cualitativa	Historia clínica

3.8 INSTRUMENTO DE EVALUACIÓN

Para la distribución de pacientes en fenotipos se usó la clasificación propuesta por la Guía Española de la EPOC (GesEPOC) ¹⁶, la cual se presenta a continuación:

Clasificación de fenotipos de la EPOC	AGUDIZADOR	2 o más agudizaciones moderadas o graves al año*.	
	MIXTO EPOC-ASMA	Se deben cumplir 2 criterios mayores o uno mayor y 2 menores	<i>Criterios mayores</i> <ul style="list-style-type: none"> • Prueba broncodilatadora muy positiva (incremento del FEV₁ >15% y >400 ml) • Eosinofilia en esputo • Antecedentes personales de asma
			<i>Criterios menores</i> <ul style="list-style-type: none"> • Cifras elevadas de IgE total • Antecedentes personales de atopia • Prueba broncodilatadora positiva en al menos 2 ocasiones (incremento del FEV₁>12% y >200 ml)
	ENFISEMA-HIPERINSUFLADO	-Diagnóstico clínico /radiológico/ funcional de enfisema -Disnea e intolerancia al ejercicio como síntomas predominantes	
	BRONQUITIS CRÓNICA	Tos productiva o expectoración durante más de 3 meses al año y durante más de 2 años consecutivos.	

* Estas exacerbaciones han de estar separadas al menos 4 semanas desde la resolución de la exacerbación previa o 6 semanas desde el inicio de la misma en los casos donde no han recibido tratamiento, para diferenciar el nuevo episodio de un fracaso terapéutico previo.

3.9 ANÁLISIS DE DATOS.

- Una vez recopilada la información mediante la ficha de recolección de datos se ingresó en una hoja de cálculo mediante la utilización del programa Microsoft Excel para Windows 10, para su estudio descriptivo. Los resultados de los valores obtenidos para las variables de nuestro estudio fueron ordenados, clasificados y codificados según las escalas de medición definidas en la operacionalización de variables haciendo uso de un análisis univariado.

3.10 ASPECTOS ÉTICOS

- No se realizó el consentimiento informado a los pacientes debido a que se trabajó con las historias clínicas.
- Hubo confidencialidad de la información obtenida
- No existieron daños o riesgos potenciales para los participantes

4. RESULTADOS

En el transcurso del mes de enero del 2016, se realizó el estudio con una muestra de 51 pacientes. Su distribución en fenotipos siguieron los criterios planteados por la GesEPOC en cuatro subgrupos (Figura 1).

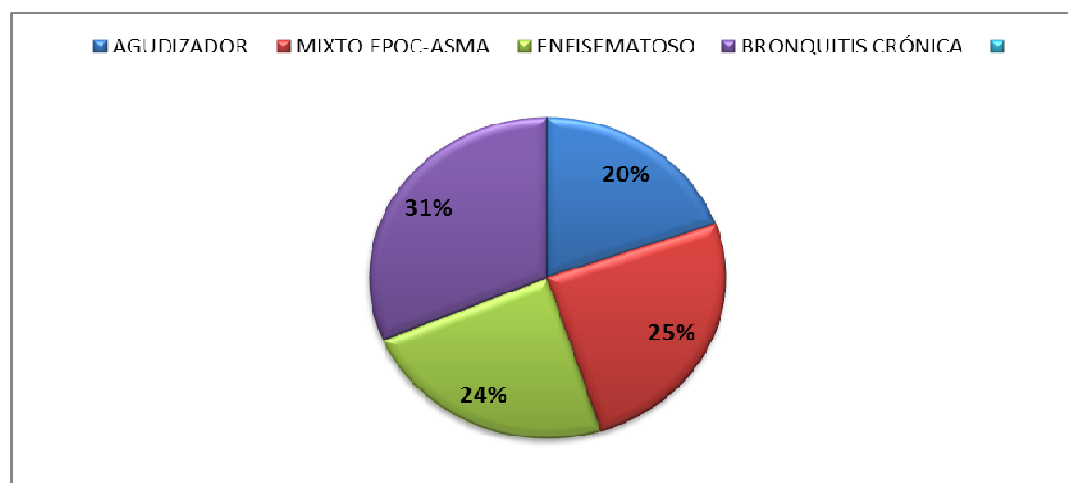


FIGURA 1: Distribución de pacientes en los cuatro tipos de fenotipos clínicos.

En el fenotipo agudizador, se registran un total de 10 pacientes (20%); de ellos, 3 presentaron 4 agudizaciones en el último año; 2 presentaron 3 agudizaciones en el último año y 5 presentaron 2 agudizaciones en el último año (Figura 2).

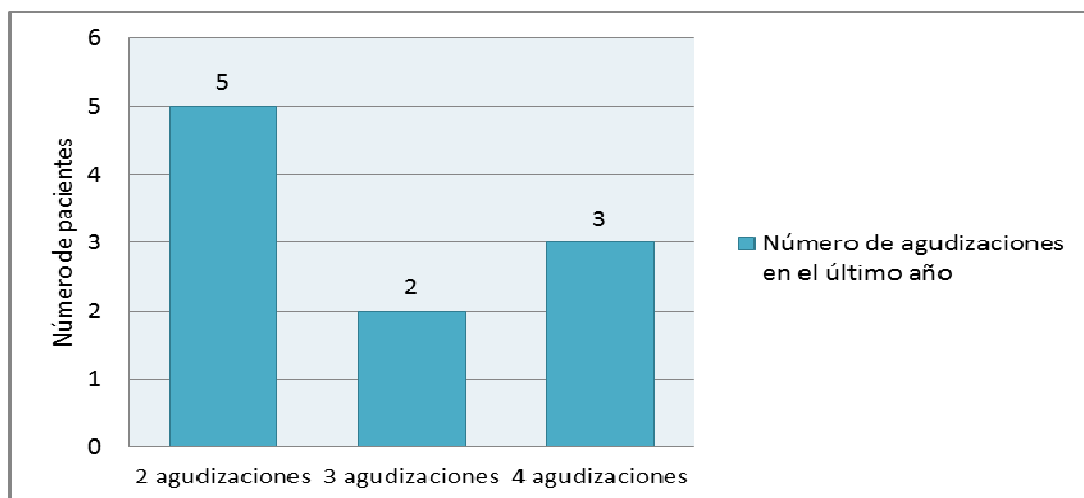


FIGURA 2: Fenotipo agudizador, divididos según la cantidad de agudizaciones registradas en el último año.

En el fenotipo mixto EPOC-asma se registraron 13 pacientes (25.5%). De ellos, 4 pacientes presentaron un criterio mayor y dos criterios menores, antecedentes personales de asma, la historia personal de atopía y la prueba broncodilatadora positiva en al menos dos ocasiones, con un incremento del $FEV_1 > 12\%$. Nueve pacientes presentaron dos criterios mayores, con una prueba broncodilatadora muy positiva con un incremento del $FEV_1 > 15\%$ e historia personal de asma. No se registraron datos de toma de muestras de IgE total ni registros de valoración de eosinofilia en esputo (Figura 3).

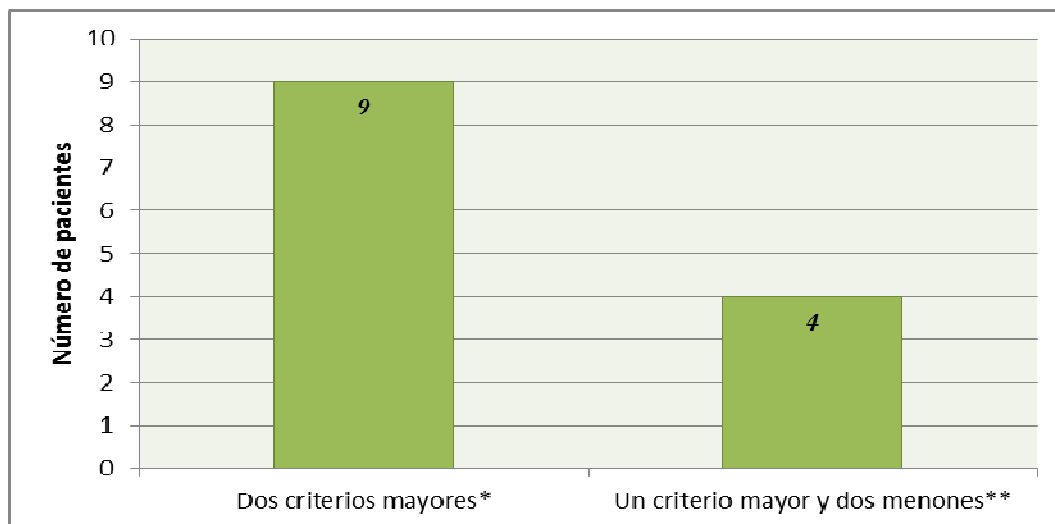


FIGURA 3: Fenotipo mixto EPOC-ASMA, distribuidos según la cantidad de criterios cumplidos.

*: Una prueba broncodilatadora muy positiva con un incremento del $FEV_1 > 15\%$ e historia personal de asma.

**: Antecedentes personales de asma, la historia personal de atopia y la prueba broncodilatadora positiva en al menos dos ocasiones con un incremento del $FEV_1 > 12\%$

Con respecto al fenotipo enfisema-hiperinsuflado se registró un total de 12 pacientes (24%), quienes presentaban como síntoma principal de la enfermedad a la disnea corroborando el diagnóstico clínico, además se comprobó el diagnóstico radiológico mediante la descripción de los hallazgos en las historias clínicas.

En el fenotipo correspondiente a bronquitis crónica, se tuvo 16 pacientes (31%), quienes manifestaron como síntoma principal la tos asociada a expectoración; sin embargo no en todas las historias clínicas se registró el periodo exacto de presencia de los síntomas.

Se clasificaron a los pacientes de acuerdo a género y edad en los 4 fenotipos encontrados (Tabla 2 y Figura 4). Se registraron un total de 32 (63%) de población masculina y 7 (37%) de población femenina.

Fenotipos de EPOC Género	Agudizador	Mixto EPOC-asma	Enfisema-hipernsuflado	Bronquitis crónica	TOTAL
Masculino	8	6	9	9	32
Femenino	2	7	3	7	19
TOTAL	10	13	12	16	51

TABLA 4: Clasificación de fenotipos de EPOC según género

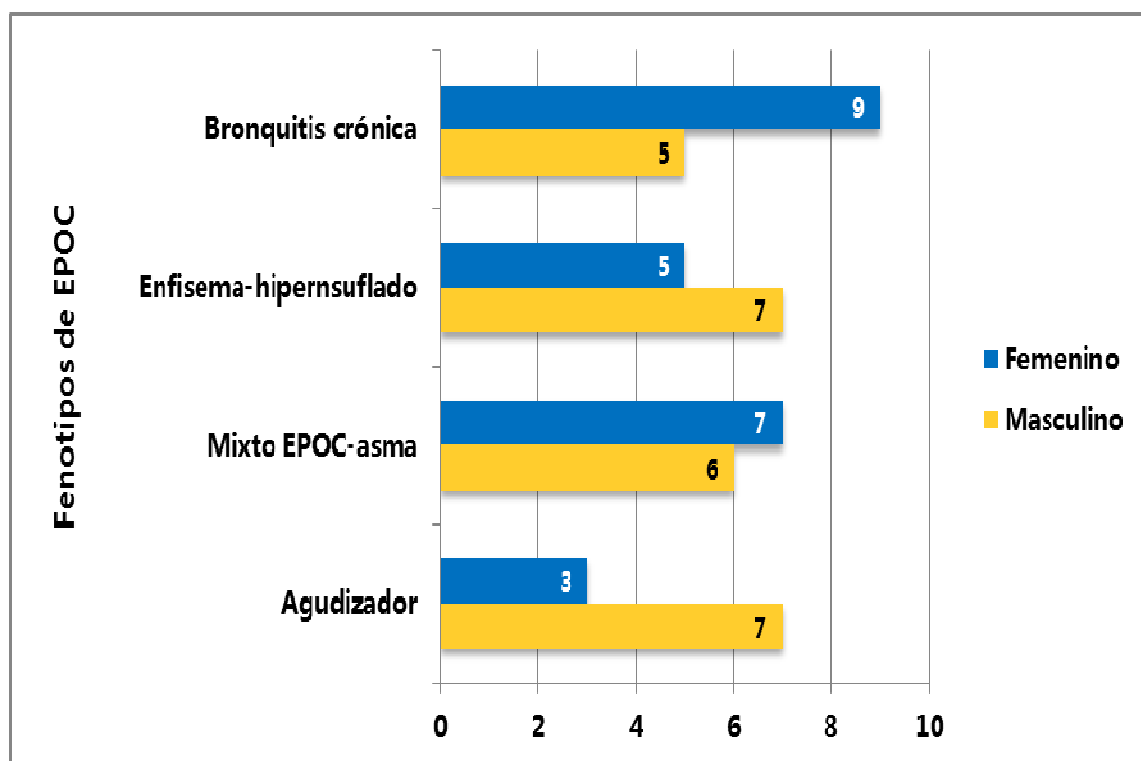


FIGURA 4: Clasificación de fenotipos de EPOC según género

Además se clasificó los fenotipos de EPOC de acuerdo a grupos de edades, se dividieron en 7 subgrupos (Tabla 3, Figura 5)

FENOTIPO \ EDAD	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99	TOTAL
Agudizador	1	2	3	3	1	0	10
Mixto EPOC-asma	2	2	4	3	1	1	13
Enfisema-hiperinflado	1	2	3	3	2	1	12
Bronquitis crónica	0	2	3	5	4	2	16
TOTAL	4	8	13	14	8	4	51

TABLA 5: Clasificación de fenotipos de EPOC de acuerdo a edad.

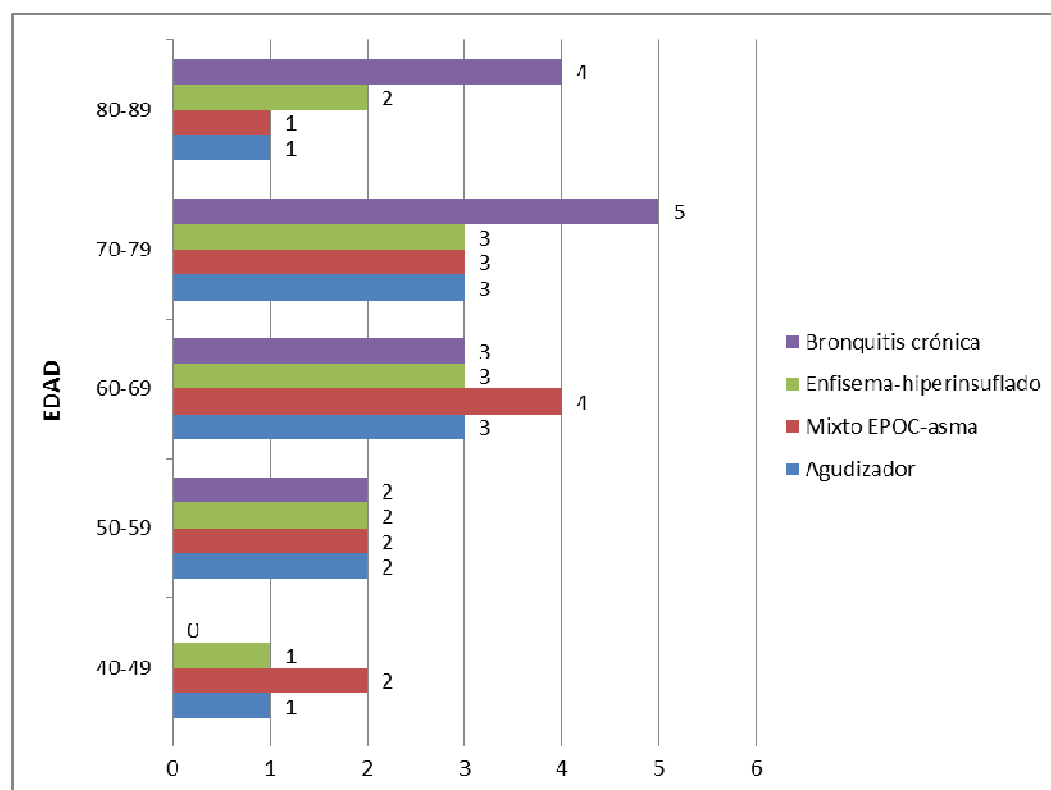


FIGURA 5: Clasificación de fenotipos de acuerdo a edad

5. DISCUSIÓN

En el presente estudio, 51 pacientes diagnosticados con EPOC fueron clasificados en cuatro fenotipos según la clasificación dada por la GesEPOC.

De los 10 pacientes clasificados con el fenotipo agudizador, la mitad de ellos presentaban historia familiar de asma, lo que se correlaciona con los datos obtenidos por Hardin et al.³⁶, en el seno del estudio COPDgene, donde se observó que los pacientes con EPOC e historia de asma presentan peor calidad de vida relacionada con la salud y mayor probabilidad de padecer exacerbaciones graves en el último año o de presentar frecuentes exacerbaciones (OR=3,55; IC del 95%: 2,19-5,75; $p<0,001$)

Los pacientes con fenotipo mixto EPOC- asma representaron el 20% del total, lo cual es concordante con estimaciones dadas por Hardin et al. donde la prevalencia de sujetos con este tipo de fenotipo superpuesto es de 13 a 20%³⁶. Sin embargo la GesEPOC es clara al resaltar que la clasificación de acuerdo a criterios mayores y menores³⁷ es restrictiva debido a la falta de evidencia concluyente entre la relación de los distintos criterios y la respuesta al tratamiento en la EPOC. Por lo que se requieren estudios prospectivos para la validación de estos criterios.

Cabe resaltar que hubieron pacientes en quienes se registraban características propias de más de un fenotipo, en tales casos se siguió las recomendaciones de la GesEPOC, donde refiere prestarle atención al problema más importante del paciente. Debido a esto se priorizaron la presencia de agudizaciones frecuentes; en los pacientes con bronquitis crónica hubo también presencia de lesiones características del fenotipo enfisematoso; sin embargo, la tos con expectoración se tomó como síntoma principal que lo clasifica en el fenotipo de bronquitis crónica, del mismo modo como hubieron pacientes con antecedentes de historia personal de asma.

En el fenotipo enfisema- hiperinsuflado se clasificaron 12 pacientes (24%), quienes presentaron disnea y la característica radiológica correspondiente al fenotipo (se caracteriza por la presencia de datos funcionales de hiperinsuflación, por la existencia de enfisema en el estudio por TACAR, el enfisema se indica mediante un área pulmonar mayor que 15% que muestra la atenuación valores inferiores a -950 unidades Hounsfield (HU) 0,8); sin embargo, se excluyeron dos pacientes de esta clasificación por presentar durante el último año 2 y 3 agudizaciones respectivamente, quienes fueron clasificados en el fenotipo agudizador.

Los pacientes con fenotipo de bronquitis crónica significaron el 31%, presentando tos más expectoración como síntoma principal, ellos fueron el fenotipo dominante dentro de la totalidad de pacientes; sin embargo, se excluyeron a 5 pacientes quienes en las respectivas historias clínicas no se registraron exactos sobre el periodo de la enfermedad, lo que dificultó su clasificación. De los 16 pacientes, 4 pacientes presentaron agudizaciones durante el último año, como es sabido, la hipersecreción bronquial en la EPOC se ha asociado a una mayor inflamación en la vía aérea y mayor riesgo de infección respiratoria, lo que puede explicar que los pacientes con bronquitis crónica tengan una mayor frecuencia de agudizaciones que los pacientes sin expectoración crónica³⁸.

Además se registró que el grupo de fenotipo enfisema hiperinsuflado fue el que presentó menor agudizaciones, resultado que se puede comparar con el realizado por el de R Golpe et al donde evidenció la existencia de diferencias entre los distintos fenotipos definidos, resaltando una menor gravedad, en general, del fenotipo mixto EPOC asma, y un menor porcentaje de pacientes exacerbadores en el fenotipo enfisema⁵⁴.

Se clasificó a los pacientes en fenotipos según género y edad. Se evidencio una mayoría de pacientes masculinos en la totalidad de la muestra. En el grupo de bronquitis crónica se evidenció un mayor número de pacientes de sexo femenino, así como en el fenotipo agudizador de pacientes de sexo masculino. Esto se corrobora con estudios realizados por Beeh et al⁵⁵. Quienes refieren una mayor prevalencia de pacientes masculinos con exacerbaciones frecuentes y severas; sin embargo en el presente estudio a pesar de haber mayor proporción masculina estos se encuentran divididos proporcionalmente entre los que presentaban 2, 3 y 4 agudizaciones por año.

Se clasificó a su vez, los fenotipos clínicos e acuerdo a grupos de edades, mostrando un leve predominio para el fenotipo bronquitis crónica en el grupo de edad entre 70-89 años, y en el grupo mixto EPOC-asma para el grupo entre 40-69 años; sin embargo estudios como los de Kitaguchi⁵⁶ et al nos muestran que en cuanto a clasificación de fenotipos no existe una diferencia significativa en cuanto a género, edad, historia de atopia ni edad de inicio de fumar, como sí lo serían el Índice de Masa Corporal o el inicio de la disnea,

Sin embargo, aún quedan preguntas: ¿Por qué hay gran heterogeneidad en la presentación de EPOC?, ¿Cuáles vías patogénicas son críticas y como pueden ser moduladas terapéuticamente?, ¿Por qué la enfermedad continúa progresando después de la cesación tabáquica?, ¿Cómo el daño pulmonar que caracteriza la EPOC puede ser revertido? Estudios futuros nos darán estas respuestas. Por otro lado, hoy sabemos que los nuevos tratamientos sólo afectan una parte de esta compleja enfermedad. La comprensión, en el futuro, de las variantes fenotípicas y las asociaciones genéticas permitirán el diseño de grandes ensayos clínicos centrados en estos puntos

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La EPOC es una enfermedad compleja, heterogénea y múltiple, existen subgrupos llamados fenotipos, solapamientos entre estos, e inclusive permanecen algunos pacientes en quienes su clasificación es aun dificultosa. Actualmente se vienen realizando esfuerzos para comprender mejor su heterogeneidad y poder con esto dirigir un tratamiento individual y efectivo de acuerdo no solo con la gravedad de la obstrucción del flujo aéreo, sino también condicionado por el fenotipo clínico.

En el presente estudio de un total de 51 pacientes, se determinaron cuatro tipos de fenotipos, se presentó como fenotipo dominante el de bronquitis crónica y le siguieron en similar proporción los tres fenotipos restantes.

La prevalencia de los pacientes con EPOC con fenotipo agudizador fue de 20%. La prevalencia de los pacientes con EPOC con fenotipo mixto EPOC-asma fue de 25.5%. La prevalencia de los pacientes con EPOC con del fenotipo enfisema-hiperinsuflado fue de 25%, este subgrupo fue el que presentó el menor porcentaje de agudizaciones.. La prevalencia de los pacientes con EPOC con del fenotipo bronquitis crónica fue de 31%

Se evidenció un aumento de la población masculina en el fenotipo agudizador y de la población femenina en el fenotipo bronquitis crónica. No se evidenció un predominio de fenotipo de acuerdo a su división en edades.

Se recomienda realizar este tipo de estudios en diferentes hospitales de nuestro país, para poder establecer si existe tendencia alguna con respecto a nuestras características medioambientales y de saneamiento básico.

Además el definir relación entre los diversos tipos de exposición, sean humo de tabaco y/o biomasa con respecto a su distribución en fenotipos.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. R. Silva. Fenotipos clínicos en enfermedad pulmonar obstructiva crónica: ¿volver al futuro?. Rev Med Chile 2012; 140: 926-933
2. Piras and Miravittles: The overlap phenotype: the (missing) link between asthma and COPD. Multidisciplinary Respiratory Medicine 2012 7:8.
3. Halbert R, Natoli J, Gano A, Badamgarav E, Buist S, Mannino D. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2006; 28: 523-32.
4. Sousa RM, Ferri CP, Acosta D, et al. Contribution of chronic diseases to disability in elderly people in countries with low and middle incomes: a 10/66 Dementia Research Group population-based survey. Lancet 2009; 374: 1821-1830
5. San Román CM, Custardoy J Comorbilidad en EPOC. Introducción Rev Clin Esp 2007;207 Supl 1:1-2.
6. Wouters EF. Economic analysis of the confronting COPD survey: an overview of results. Respir Med. 2003;97 Suppl C:S3-S14.
7. A. Domingo-Salvany, R. Lamarca, M. Ferrer, J. Garcia-Aymerich, J. Alonso, M. Felez Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease Am J Respir Crit Care Med, 166 (2002), pp. 680-685
8. R. Golpe, P. Sanjuán, E. Cano, O. Castro, L. Pérez de . de fenotipos clínicos en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica por humo de biomasa y por tabaco. Arch Bronconeumol.2014;50:318-24 - Vol. 50 Núm.8
9. Reid L. The role of chronic bronchitis in the production of "chronic obstructive pulmonary emphysema". J Am Med Womens Assoc 1965; 20: 633-8.
10. Fletcher C, Peto R. The Natural History of Chronic Bronchitis and Emphysema. BMJ 1977; 1: 1645-8.
11. Anthonisen N, Connett J, Murray R. Smoking and Lung Function of Lung Health Study Participants after 11 Years. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 675-9.
12. Kohansal R, Martínez-Camblor P, Agustí A, Buist S, Mannino D, Soriano J. The Natural History of Chronic Airflow Obstruction Revisited: An Analysis of the Framingham Offspring Cohort. Am J Respir Crit Care Med 2009; 80: 3-10

13. Kannel W, Feinleib M, McNamara P, Garrison R, Castelli W. An investigation of coronary heart disease in families. The Framingham offspring study. *Am J Epidemiol* 1979; 110: 281-90.
14. Dornhorst A. Respiratory Insufficiency. *Lancet* 1955; 268 (6876): 1185-7.
15. Miravittles J, J Soler-Cataluña, M. Calle, J. Molina, P. Almagro, J. Quintano, J. Riesco, J. Triguerosⁱ, Normativa SEPAR Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Archivos de Bronconeumología* 2012.
16. Marsh S, Travers J, Weatherall M, Williams M, Aldington S, Shirtcliffe P, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax* 2008; 63: 761-7.
17. Han M, Agusti A, Calverley P, Celli B, Criner G, Curtis J, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes. The Future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 598-604.
18. Agusti A, Sobradillo P, Celli B. Addressing the Complexity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1129-37.
19. Agusti et al.: Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respiratory Research* 2010 11:122.
20. Rennard S, Vestbo J. The Many "Small COPDs": COPD Should Be an Orphan Disease. *CHEST* 2008; 134: 623-7.
21. Han MK, Postma D, Mannino DM, Giardino ND, Buist S, Curtis JL, Martinez FJ: Gender and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Why It Matters. *Am J Respir Crit Care Med* 2007, 176:1179-1184
22. Schols A, Slangen J, Volovics L, Wouters E. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1791-7.
23. Ries A, Kaplan R, Limberg T, Prewitt L. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1995; 122: 823-32.
24. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (update 2013).

25. L. Cantella, J. Lama. Prevalencia de EPOC en adultos mayores expuestos al humo de leña en una comunidad rural de la sierra central. *Revista de la Sociedad Peruana de Neumología* Vol. 49 N° 2, abril-setiembre 2005.
26. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M, Comité del Registro Nacional de Pacientes con Déficit de Alfa-1-antitripsina. Normativa SEPAR: Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:645–59.
27. Orie N, Sluiter H, de Vries K. The host factor in bronchitis. Orie, NGM Sluiter, HJ eds. *Bronchitis 1961*; 43-59 Royal van Gorcum. Assen, the Netherlands.
28. Freimer N, Sabatti C. The human phenome project. *Nat Genet.* 2003;34:15-21.
29. Agustí A, Sobradillo P, Celli B. Addressing the complexity of COPD: from phenotypes and biomarkers to scale-free network. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 May 1;183(9):1129-37.
30. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease. *Chest.* 2003;124:474–81.
31. P.G. Gibson, J.L. Simpson The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax*, 64 (2009), pp. 728-735
32. A. Nagai, H. Aizawa, K. Aoshiba, K. Asano, K. Hirata, M. Ichinose Guidelines for the diagnosis and treatment of COPD. 3rd ed., The Japanese Respiratory Society, Medical Review Co. Ltd., (2009)
33. Chalmers GW, MacLeod KJ, Thomson L, Little SA, McSharry C, Thompson NC. Smoking and airways inflammation in patients with mild asthma. *Chest.* 2001;120:1917–22..
34. J.J. Soler-Cataluña, B. Cosío, J.L. Izquierdo, J.L. López-Campos, J.M. Marín, R. Agüero Documento de consenso sobre el fenotipo mixto EPOC-asma en la EPOC *Arch Bronconeumol*, (2012)
35. Papi A, Romagnoli M, Baraldo S, Braccioni F, Guzzinati I, Saetta M, et al. Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1773–7

36. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL, on behalf of the EOLO group. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: A multiple logistic regression analysis. *Respiration*. 2000;67:495–501
37. Soler JJ, Sánchez L, Román P, Martínez MA, Perpiñana M. Risk factors of emergency care and admissions in COPD patients with high consumption of health resources. *Respir Med*. 2004;98:318–29..
38. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL, on behalf of the EOLO group. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: A multiple logistic regression analysis. *Respiration*. 2000;67:495–501
39. Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest*. 2007;131:696–704
40. Soler JJ, Sánchez L, Latorre M, Alamar J, Román P, Perpiñana M. The impact of COPD on hospital resources: The specific burden of COPD patients with high rates of hospitalization. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:375–81.
41. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiuro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:544–9..
42. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña J-J. Fenotipos clínicos de la EPOC. Identificación, definición e implicaciones para las guías de tratamiento. M. Miravittles et al / *Arch Bronconeumol*. 2012;**48(3)**:86–98
43. J.R. Hurst, J. Vestbo, A. Anzueto, N. Locantore, H. Müllerova, R. Tal-Singer. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease *N Engl J Med*, 363 (2010), pp. 1128-1138 Medline
44. J.J. Soler Cataluña, M.A. Martínez García, P. Catalán Serra. The frequent exacerbator. A new phenotype in COPD? *Hot Topics Respir Med*, 6 (2011), pp. 7-12
45. J.K. Quint, G.C. Donaldson, J.R. Hurst, J.J.P. Goldring, T.R. Seemungal, J.A. Wedzicha. Predictive accuracy of patient-reported exacerbation frequency in COPD *Eur Respir J*, 37 (2011), pp. 501-507

46. M.K. Han, E.A. Kazerooni, D.A. Lynch, L.X. Liu, S. Murray, J.L. Curtis. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPD Gene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology*, 261 (2011), pp. 274-282
47. Yuan R, Hogg JC, Paré PD, Sin DD, Wong JC, Nakano Y, et al. Prediction of the rate of decline in FEV(1) in smokers using quantitative computed tomography. *Thorax*. 2009;64:944–9.
48. M. Nishimura, H. Makita, K. Nagai, S. Konno, Y. Nasuhara, M. Hasegawa. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 185 (2012), pp. 44-52
49. Tashkin DP, Celli B, Decrame M, Liu D, Burkhart D, Cassino C, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2008;31:742–50.
50. Casaburi R, ZuWallack R. Pulmonary rehabilitation for management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2009;360:1329–35.
51. I.S. Patel, I. Vlahos, T.M.A. Wilkinson, S.J. Lloyd-Owen, G.C. Donaldson, M. Wilks. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 70 (2004), pp. 400-407
52. Appleton S, Jones T, Poole P, Pilotto L, Adams R, Lasserson TJ, et al. Ipratropium bromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2:CD001387.
53. R. Hernández, C. Fernández, P. Baptista. *Metodología de la Investigación* McGraw-Hill Intersa. México, D. F. Tercera Edición 2000
54. R. Golpe, P. Sanjuán, E. Cano, O. Castro, L. Pérez de . de fenotipos clínicos en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica por humo de biomasa y por tabaco. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:318-24 - Vol. 50 Núm.8
55. Beeh et al. Characterisation of exacerbation risk and exacerbator phenotypes in the POET-COPD trial. *Respiratory Research* 2013, 14:116
56. Y. Kitaguchi, K. Fujimotoa, K. Kuboa, T. Honda. Characteristics of COPD phenotypes classified according to the findings of HRCT. *Respiratory Medicine* (2006) 100, 1742–1752

8. ANEXOS

8.1. Ficha de recolección de datos

MATRIZ DE DATOS														
CLASIFICACIÓN DE PACIENTES CON EPOC EN FENOTIPOS														
Nº	H C	GÉNERO	EDAD	# AGUDIZACION ES /AÑO	ESPIROMETRÍA		EOSINOFILIA EN ESPUTO	ANTECEDENTES PERSONALES		IgE Total elevada	TAC TÓRAX	Disnea	TOS PRODUCTIV A/ EXPECTORA CIÓN	FENOTIPO
					Incremento del FEV1:			de asma	de atopía	(mayor de 100 UI/ml)				
					>15% y >400 ml	>12% y >200 ml								